

第6章

妊孕性温存療法

(子宮内膜異型増殖症または類内膜癌 G1 相当)

総説

妊孕性温存療法が考慮されるのは、子宮内膜異型増殖症と子宮内膜に限局する類内膜癌 G1 相当である(CQ31)。妊孕性温存療法を希望する患者に対しては、病理組織学的診断、画像検査所見(MRIによる筋層浸潤の有無、CTによる卵巣を含めた遠隔転移の有無など)、臨床所見、安全性について婦人科腫瘍を専門とする医師が総合的に評価した上で適応を慎重に検討し、十分な説明と同意を得る必要がある(CQ31, CQ32)。

妊孕性温存療法としては黄体ホルモン療法が有用とされているが、治療適応の判断・根拠となる画像診断や病理組織学的診断の問題、至適な使用薬剤・投与内容が不明確であること、比較的高い再発率や治療に伴う有害事象(付記)など、本療法に内在する限界や問題点を熟知する必要がある。

子宮内膜増殖症が癌と併存、あるいは癌に進展する頻度は、以前の WHO 分類 第3版(2003年)¹⁾に準拠すると、異型を伴わない増殖症で1~3%、単純型子宮内膜異型増殖症で8%、複雑型子宮内膜異型増殖症で29%と報告されており²⁾、本邦女性でも同様の成績が示されている³⁾。子宮内膜異型増殖症は類内膜癌への進展あるいは併存のリスクが高いことを念頭に置いて治療方針を決定する必要がある。文献的には、子宮内膜生検で子宮内膜異型増殖症と診断され、子宮全摘出術が施行された症例における癌の併存率は17~50%である^{4,5)}。GOG(Gynecologic Oncology Group)による前方視的研究(GOG167試験)によると、生検で子宮内膜異型増殖症と診断された289症例中、子宮全摘出後の最終診断における癌の併存率は43%であった^{6,7)}。したがって、挙児希望がある患者に妊孕性温存療法を考慮する際には必ず子宮内膜全面搔爬を行い、癌の併存の有無を確認する必要がある。

2004~2011年に報告された子宮内膜異型増殖症と子宮内膜に限局した類内膜癌 G1 相当を対象とした妊孕性温存療法に関する45報告、391症例(国内10報告、125例を含む)を対象としたレビューでは、年齢中央値は32歳で、使用薬剤は、medroxyprogesterone acetate(MPA) : 49%, megestrol acetate(MA) : 25%, levonorgestrel-releasing intrauterine system(LNG-IUS) : 19%, hydroxyprogesterone caproate : 0.8%, unspecified/miscellaneous progestins : 14%であった。奏効率は全体で78%(304例)、子宮内膜異型増殖症(111例)と類内膜癌(280例)の奏効率はそれぞれ86%と75%、病理組織学的な病変消失率(CR率)は66%と48%であった。病変遺残率はそれぞれ14%と25%で、いずれも類内膜癌に比較して子宮内膜異型増殖症で良好な成績であった⁸⁾。

使用薬剤・投与量と投与期間に関しては明確なコンセンサスはないが、ESMO-ESGO-ESTRO コンセンサス・カンファレンス2016からは、MPA(400~600 mg/日)あるいはMA(160~320 mg/日)が推奨されている⁹⁾。

近年、後方視的研究により妊孕性温存療法が奏効しない原因および再発のリスク因子として肥満が挙げられており、代謝的要因が治療成績に影響するとの報告がある¹⁰⁾。そこで、MPAとインスリン抵抗性改善作用を有するメトホルミンの併用療法の第Ⅱ相試験¹¹⁾が試みられ、奏効率は過去の治療成績と同等ながら、メトホルミン併用による再発抑制効果が示唆されている。さらに、有害事象の軽減と、子宮内膜局所での高濃度の黄体ホルモンの効果を期待したLNG-IUSの単独あるいは他の薬剤との併用使用が試みられている。類内膜癌に対してLNG-IUSにMPAを併用する前方視的試験が行われ、良好な成績と安全性が報告されている¹²⁾(CQ31)。

以上のように、メトホルミンやLNG-IUSなど、将来的には使用可能な薬剤の選択肢が増え、治療成績の向上が期待されるものの、両薬剤とも現時点では子宮内膜増殖症や子宮体癌には保険適用はない。その適応と至適投与法を明確にするためには、さらに多数例での検証が必要である。

一方、妊孕性温存療法後の再発率は子宮内膜異型増殖症で23%、類内膜癌G1相当で35%と比較的高いことも問題とされている⁸⁾。再発例に対しては、あくまで子宮全摘出術が原則と考えられ、再発例に再度の黄体ホルモン療法を行うことに関する有効性のエビデンスは十分ではない。しかし、再度の黄体ホルモン療法により初回治療とほぼ同等の成績が得られたとの報告があり¹³⁾、ESGO(European Society of Gynaecological Oncology)のclinical recommendationでは、再発時の黄体ホルモンの再投与を許容している¹⁴⁾。妊孕性温存希望が強く、子宮内再発時の組織が子宮内膜異型増殖症または子宮内膜限局の類内膜癌G1相当の場合には、初回治療以上にリスクを十分に説明し理解を得た上で再度、黄体ホルモン療法を施行することも考慮される(CQ33)。

また、妊孕性温存療法の主目的は妊娠・分娩であるため、治療後の排卵誘発や不妊治療が必要となる場合も少なくない。未だエビデンスは限られるが、不妊治療施行例の妊娠率が有意に高率であったとの報告¹⁵⁾や不妊治療による再発リスクの上昇は認められないとの報告¹⁶⁾もあり、必要な排卵誘発や不妊治療は十分考慮されてよい(CQ34)。

付記 黄体ホルモン投与上の注意点

黄体ホルモン療法を行う上でのリスクとしては、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症などの重篤な血栓症が起こることがあると警告されている。禁忌として、血栓症を起こすリスクの高い次の患者が挙げられている。

- ・手術後1週間以内の患者
- ・脳梗塞、心筋梗塞、血栓静脈炎等の血栓性疾患、またはその既往歴のある患者
- ・動脈硬化症の患者
- ・心臓弁膜症、心房細動、心内膜炎、重篤な心不全等の心疾患のある患者
- ・ホルモン剤(黄体ホルモン、卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモン)を投与中の患者
- ・重篤な肝障害のある患者

【参考文献】

- 1) WHO classification of tumors of breast and female genital organs : pathology and genetics. Tavassóli FA, Devilee P. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2003, pp217-57(規約)
- 2) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985 ; 56 : 403-12(レベルⅢ)
- 3) Jobo T, Takeoka K, Kuramoto H. Study on the long term follow-up of endometrial hyperplasia. *Int J Clin Oncol* 1996 ; 1 : 163-9(レベルⅢ)
- 4) Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982 ; 49 : 2547-59(レベルⅢ)
- 5) Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1518-21(レベルⅢ)
- 6) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 812-9(レベルⅢ)
- 7) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 804-11(レベルⅢ)
- 8) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 477-82(レベルⅢ)
- 9) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 2-30(レベルⅢ)
- 10) Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 868-74(レベルⅢ)
- 11) Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, Koshizaka M, Hanaoka H, Shozu M. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 262-6(レベルⅢ)
- 12) Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 209 : 358. e1-4(レベルⅢ)
- 13) Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 : 7-11(レベルⅢ)
- 14) Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation : Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1258-65(レベルⅢ)
- 15) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 266. e1-12(レベルⅡ)
- 16) Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 288-93(レベルⅢ)

CQ 31

子宮内膜異型増殖症または類内膜癌 G1 相当で妊孕性温存を希望する場合の治療は？

推奨

- ①子宮内膜異型増殖症には黄体ホルモン療法を提案する(グレード C1)。
- ②子宮内膜に局限した類内膜癌 G1 相当の症例には黄体ホルモン療法を提案する(グレード C1)。

目的

妊孕性温存としての黄体ホルモンの有用性およびリスク、経過観察における注意点について検討する。

解説

子宮内膜異型増殖症または類内膜癌 G1 相当に対して黄体ホルモン療法が有用であるとする報告が多く、いずれも良好な奏効率を示しているが、一定の再発のリスクが存在する¹⁻⁵⁾。黄体ホルモン療法にあたっては、子宮内膜全面搔爬にて子宮内膜異型増殖症または類内膜癌 G1 相当と組織学的に診断され、かつ類内膜癌の場合には筋層浸潤および子宮外進展がないことが基本となる。子宮内膜異型増殖症および子宮体癌の診断に際しては、病理組織学的診断の難しさが指摘されている。病理医による子宮内膜異型増殖症と子宮体癌の診断の再現性の低さ⁶⁾や、子宮内膜異型増殖症と診断された症例に高率に子宮体癌が併存するとの報告⁷⁾がなされている。そのため、子宮内膜異型増殖症と診断され黄体ホルモン療法を行う場合でも、癌を念頭に置いた注意深い経過観察が望ましいことから、治療開始前に MRI による筋層浸潤の否定や適宜 CT による全身検索が必要と考えられる。また、子宮外進展に関しては、若年子宮体癌では卵巣癌の重複の頻度が高いとの報告があり、注意が必要である⁸⁾。

2004～2011 年に報告された子宮内膜異型増殖症と子宮内膜限局の類内膜癌 G1 相当を対象とした妊孕性温存療法に関する国内外の 45 報告、391 症例を対象としたレビューでは、子宮内膜異型増殖症(111 例)と類内膜癌(280 例)の奏効率はそれぞれ 86%と 75%、病理組織学的な病変消失率(CR 率)は 66%と 48%であった。また、病変遺残率はそれぞれ 14%と 25%、再発率は 23%と 35%であった⁹⁾。使用薬剤・投与量と投与期間に関しては報告により差異があり、明確なコンセンサスはない¹⁰⁾。内服による MPA 以外に、諸外国では MA や LNG-IUS なども選択肢に含まれているが、本邦では、MPA 400～600 mg/日投与の報告^{2-5,9)}が多くを占めている。ESMO-ESGO-ESTRO コンセンサス・カンファレンス 2016 からは、MPA (400～600 mg/日)あるいは MA (160～320 mg/日)が推奨されている¹¹⁾。

本邦の MPA を用いた多施設共同第 II 相試験⁴⁾では、39 歳以下の妊孕性温存希望のある子

子宮内膜異型増殖症 17 例と子宮内膜限局の類内膜癌 G1 相当 28 例を対象として、子宮内膜全面搔爬により診断確定後、26 週間 MPA 600 mg/日とアスピリン 81 mg/日が投与された。その間、8 週目と 16 週目に子宮内膜全面搔爬を行い治療効果が確認された。治療を完遂できた子宮内膜異型増殖症の 82% (14/17 例)、類内膜癌の 55% (12/22 例)で 26 週時に CR (complete response) が得られ、類内膜癌の 32% が PR (partial response) であった。なお、26 週時に PR であったが、MPA 治療続行を希望した 6 例中 4 例(うち類内膜癌症例は 3 例中 2 例)は、3~6 カ月の追加投与により CR に至っている。3 年の観察期間中に妊娠希望者 20 例中 11 例 (55%) に 12 妊娠が成立し、7 例(うち類内膜癌症例は 4 例)に生児が得られた。また、観察期間(中央値 48 カ月)における再発率は子宮内膜異型増殖症で 38%、類内膜癌で 57% であり、無増悪期間の中央値は子宮内膜異型増殖症で 44 カ月、類内膜癌で 35 カ月であった。子宮内膜と腹膜・卵巣に癌が同時発生したと考えられる 1 例が、初回 MPA 投与から 2 年 4 カ月後に原病死している。

このように、黄体ホルモン療法は子宮内膜異型増殖症および類内膜癌 G1 相当で妊孕性温存を希望する場合には有効なことがある反面、再発のリスクも存在する。特に類内膜癌では比較的高い再発率を認めており、用法・用量や治療期間などについても確立されたとは言いがたい。また黄体ホルモン療法の効果を判定するためには、治療中に繰り返して子宮内膜全面搔爬を行い、組織学的に癌の消失の有無を確認する必要がある。以上を勘案した場合、妊孕性温存療法としての黄体ホルモン療法は、治療経験が十分にある施設で行われるべきである。

黄体ホルモン療法による妊孕性温存療法で CR が得られないリスク因子としては、肥満が指摘されている^{12,13)}。さらに、肥満は再発のリスク因子であるとの報告もあり^{12,13)}、代謝的要因が黄体ホルモン療法の治療成績に影響する因子である可能性が指摘された。このような背景のもと、黄体ホルモン療法にインスリン抵抗性改善作用を有するメトホルミンを併用する試みがなされ、良好な結果が報告された¹⁴⁾。妊孕性温存希望のある子宮内膜異型増殖症と類内膜癌 G1 相当の患者に、MPA 400mg/日にメトホルミン (750 mg/日で開始し、その後 2,250 mg/日まで 1 週ごとに増量) を併用し、MPA 終了後も再発あるいは妊娠まで継続するプロトコルで行われた。類内膜癌では 68% (13/19 例) で CR が得られ、過去の国内外の報告と大きな差はなかったが、再発率は 23% (3/13 例) と比較的低値であった。子宮内膜異型増殖症では 94% (16/17 例) で CR が得られ、再発は 1 例も認めなかったことから、メトホルミンの再発抑制効果が示唆されているため¹⁴⁾、さらに多数例での検証が必要である。

また、MPA による体重増加や肝機能異常などの有害事象の軽減と、子宮内膜局所での高濃度の黄体ホルモンの効果を期待した LNG-IUS の報告があり、子宮内膜異型増殖症に対しては MPA と同等かそれ以上の治療成績が示されている¹⁵⁾。しかし、子宮内膜異型増殖症と異なり、類内膜癌に対する LNG-IUS の治療効果は良好とは言えないとの報告もある¹⁶⁾。そのため、LNG-IUS に MPA を併用する前方視的試験が行われ、観察期間の中央値 31.1 カ月 (11~50 カ月) で CR 87.5% (14/16 例) と良好な成績と安全性が報告された¹⁷⁾。その適応と至適方法を明確にするためには、さらに多数例での前方視的試験が必要である。しかし、国内

では子宮内膜異型増殖症や子宮体癌には未承認であることから、第一選択での使用はできない。

治療対象患者の年齢の上限については、明確な基準は示されていない¹⁸⁾。45歳までを対象としている前方視的検討¹⁹⁾もあるが、大多数の報告では40歳未満の患者を対象としている。治療後の妊娠に関する国内外の22報告(351例)のレビューでは、妊娠例の年齢中央値は自然妊娠例(29例)で31.5歳(22~42歳)、不妊治療による妊娠例(111例)で32.5歳(20~40歳)と報告されている¹⁸⁾。年齢の上昇に伴う妊娠率の低下や治療開始から妊娠に至るまでの期間を考慮すると、治療対象の年齢は40歳未満が望ましい。

【参考文献】

- 1) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 434-40(レベルⅢ)【旧】
- 2) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women : central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001 ; 167 : 39-48(レベルⅢ)【旧】
- 3) Jobo T, Kawaguchi M, Imai M, Kuramoto H. Treatment for complex atypical hyperplasia of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001 ; 22 : 365-8(レベルⅢ)【旧】
- 4) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-803(レベルⅢ)【旧】
- 5) Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y, et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia : our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2015 ; 291 : 151-7(レベルⅢ)【検】
- 6) Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 1102-8(レベルⅢ)【委】
- 7) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 812-9(レベルⅢ)【旧】
- 8) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 504-8(レベルⅡ)【旧】
- 9) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade I adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 477-82(レベルⅢ)【検】
- 10) Kim MK, Seong SJ, Kim JW, Bae DS, Jeon S, Kwon SH, et al. Management of Endometrial Hyperplasia : a Survey of Members of the Korean Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2015 ; 25 : 1277-84(レベルⅢ)【検】
- 11) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer : Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016 ; 26 : 2-30(レベルⅢ)【委】
- 12) Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 868-74(レベルⅢ)【検】

- 13) Chen M, Jin Y, Li Y, Bi Y, Shan Y, Pan L. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016 ; 132 : 34-8(レベルⅢ)【検】
- 14) Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, Koshizaka M, Hanaoka H, Shozu M. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 262-6(レベルⅢ)【検】
- 15) Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 547. e1-10(レベルⅡ)【検】
- 16) Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma : a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 263-70(レベルⅢ)【検】
- 17) Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim ML, Yoon BS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 209 : 358. e1-4(レベルⅢ)【検】
- 18) Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 785-94(レベルⅢ)【検】
- 19) Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Shojaei H, Rezaei Z, Mohagheghi S. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma : our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 249-52(レベルⅢ)【検】

CQ 32

妊孕性温存療法後の経過観察の間隔と検査は？

推奨

3カ月に一度の子宮内膜組織検査や経腔超音波断層法検査を行うことを提案する(グレードC1)。

目的

妊孕性温存を目的として黄体ホルモン療法を施行した場合、治療後の適切な検査項目と経過観察の間隔について検討する。

解説

妊孕性温存療法後の再発例を多数例検討した報告はないため、推奨するに足るエビデンスはない。妊孕性温存療法を行った133症例のレビューでは、黄体ホルモンによる治療期間は平均6カ月、黄体ホルモン療法奏効までの平均期間は3カ月とされている¹⁾。これを基準として、治療開始後3カ月で子宮内膜組織検査(あるいは子宮鏡検査併用)を行い、もし組織学的に異常があれば、さらに3カ月間黄体ホルモン療法を考慮し、平均治療期間である6カ月の時点で治療を終了し、再度内膜組織検査(あるいは子宮鏡検査併用)による効果確認を推奨している¹⁾。もし6カ月の時点で組織学的に異常があれば手術療法を行い、組織学的に異常がなければ妊娠を許可するとしている¹⁾。その後、妊娠成立まで、子宮内膜組織検査の施行間隔についての明らかなコンセンサスはないが、3~4月経周期ごとの排卵前に子宮内膜組織検査を行うことを推奨している¹⁾。

国内のMPAを用いた多施設共同第Ⅱ相試験では、MPA 600 mg/日が26週間投与された。治療開始後8週、必要ならさらに16週で子宮内膜組織検査を行い、26週終了時に子宮鏡検査と病理組織学的診断を行い、CRが得られたらMPA投与を終了し、エストロゲンと黄体ホルモンの併用療法(estrogen progestogen therapy; EPT)を6サイクル追加、妊娠の希望があれば排卵誘発を行い、なければEPTを継続するプロトコールで行われた²⁾。この検討では、治療後2年間は3カ月ごとに子宮内膜組織検査を行い、経過観察するとしている²⁾。

一方で、子宮内膜組織検査や子宮内膜全面搔爬は子宮内膜の癒着による妊孕性の低下につながるとして、3~6カ月ごとの問診、内診、経腔超音波断層法検査、腫瘍マーカー検査をルーチンとし、再発が疑われる症例に子宮内膜全面搔爬や子宮鏡下内膜組織検査を行うとの報告もある³⁻⁵⁾。内膜吸引組織診は低侵襲な検査法とされているが、LNG-IUSを挿入中の患者に対して内膜吸引組織診を行った場合は、LNG-IUS抜去後の子宮内膜全面搔爬との診断の一致率は32%であり、また、61%で診断に不十分な検体しか採取できないという報告が

あり、LNG-IUS挿入中は推奨されない⁶⁾。

妊孕性温存療法後の経過観察の期間についてもコンセンサスはない。再発までの中央値が15カ月(4~66カ月)であったという報告³⁾や、累積再発率は6カ月、12カ月、18カ月、24カ月の時点でそれぞれ10%、17%、26%、29%と上昇し、少なくとも5年間は増加するという報告⁷⁾がある。さらに13年目に再発したという報告⁵⁾もあり、子宮摘出を行わない限りは長期のフォローアップを考慮すべきである。妊孕性温存療法後に卵巣転移や卵巣への重複癌が4%に認められたという報告⁸⁾や、腹膜癌発症例の報告もある²⁾。このことから、経陰超音波断層法検査の際は、子宮内膜肥厚の有無だけでなく、子宮と付属器の異常および腹水の有無などの観察も必要であろう。

【参考文献】

- 1) Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 (2 Suppl) : S101-4(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-803(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 868-74(レベルⅢ) 【検】
- 4) Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122 : 7-14(レベルⅢ) 【検】
- 5) Wang CJ, Chao A, Yang LY, Hsueh S, Huang YT, Chou HH, et al. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial adenocarcinoma : a long-term cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014 ; 24 : 718-28(レベルⅢ) 【検】
- 6) Kim MK, Seong SJ, Song T, Kim ML, Yoon BS, Jun HS, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 130 : 470-3(レベルⅢ) 【検】
- 7) Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma : systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 785-94(レベルⅢ) 【検】
- 8) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 266. e1-12(レベルⅢ) 【委】

CQ 33

妊孕性温存療法施行時の病変遺残例あるいは再発例に推奨される治療法は？

推奨

- ①子宮全摘出術を奨める(グレードB)。
- ②再発例で妊孕性温存を強く希望する場合には、厳重な管理のもとに再度の黄体ホルモン療法を考慮する(グレードC1)。

明日への提言

妊孕性温存の希望が強い再発例に対して再度の黄体ホルモン療法を行うことは、一定のリスクを有することは明らかであり、安易に施行すべきではない。しかし、再発に対しての黄体ホルモン療法が奏効している症例も報告されている。再発例に対する黄体ホルモン療法のリスクを正確に評価するために、本邦での妊孕性温存療法例を集積し、真に恩恵を受ける症例の選択基準、あるいはリスクの高い症例の抽出基準などが明確になることを期待したい。

目的

妊孕性温存療法を施行しても病理組織学的に遺残病変が認められる例、あるいは病変が消失(complete response；CR)した後の再発例に対する治療法について検討する。

解説

再発例に再度の黄体ホルモン療法を行うことに関する有効性のエビデンスは十分ではない。妊孕性温存療法後の再発率は、子宮内膜異型増殖症と子宮内膜限局の類内膜癌G1相当391例を対象とした45報告では、子宮内膜異型増殖症で23%、類内膜癌で35%で、CRから再発までの期間は中央値24カ月(4~72カ月)とされている¹⁾。国内のMPAを用いた多施設共同第Ⅱ相試験では、再発を起こした14例中8例に再度MPA投与が行われ、6例(75%)に病変の消失を認めたと報告されている²⁾。しかし、その中の1例では、2回目のMPA投与で病変が消失するも、わずか3カ月で大量の癌性腹水貯留を伴う腹膜癌が発症し、化学療法などにも反応せず死亡に至っている。また、黄体ホルモン療法が奏効しなかった症例に新たに卵巣腫瘍が発生した^{3,4)}、子宮外に進展した症例が8%認められた⁵⁾、3~6カ月の治療中に卵巣癌が発見された^{6,7)}、などの報告もある。卵巣転移率は、子宮体癌I期(FIGO 1988分類)では5%程度だが、若年体癌では7~30%であり、重複癌もみられ、卵巣が腫大しない症例も存在する。妊孕性温存に固執すると外科的切除が遅れるとの報告もある⁸⁾。

一方で、45例の再発症例のうち、再発病変が子宮内膜異型増殖症または子宮内膜に限局した類内膜癌G1で、妊孕性温存を希望した33例に対して、再度の高用量黄体ホルモン療法を施行したところ、28例(85%)で病変が消失し、その後の再発は5例(18%)で、初回治

療の成績と遜色がなかったとの報告もある⁹⁾。他の報告でも、再発への黄体ホルモン再投与の成績は概ね良好で^{2,7,10)}、5文献のレビューでは、27例の再発例は再度の黄体ホルモン療法により24例(89%)にCRが得られ、その後の再発は10例(42%)であったと報告されている⁹⁾。これらを受けてESGOのclinical recommendationでは、再発時の黄体ホルモンの再投与を許容している¹¹⁾。

本来、子宮体癌に対しては子宮全摘出術が原則であり、妊孕性温存療法はオプションである。したがって、再発例に対しては子宮全摘出術が原則である(卵巣温存に関してはCQ06参照)。このため、黄体ホルモンが奏効し、妊娠・分娩が終了した後は、再発徴候がなくとも計画的に子宮全摘出術を行うべきという意見もある¹²⁻¹⁴⁾。

しかし、妊孕性温存希望が強く、再発時の組織が子宮内膜異型増殖症または子宮内膜限局の類内膜癌G1相当であることを子宮内膜全面搔爬で確認し、さらに画像検査で筋層浸潤を認めず、子宮外進展がない症例に限り、厳重な管理のもとに、再度黄体ホルモン療法を施行することも考慮される。しかしながら、黄体ホルモン療法は手術療法に比べて治療成績が劣ることは明らかであり、また十分なエビデンスが蓄積されているわけではない。したがって、本来の妊孕性温存の主目的とは異なる、子宮摘出を回避したいとの理由のみでの安直な再発治療は厳に慎み、また本治療に精熟した臨床医により行われる必要がある。

【参考文献】

- 1) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and Grade 1 adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 477-82(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-803(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Yang YC, Wu CC, Chen CP, Chang CL, Wang KL. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 287-93(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005 ; 112 : 317-20(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Morice P, Fourchotte V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 245-8(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 434-40(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1070-5(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederick PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment : a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 757-60(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Park JY, Lee SH, Seong SJ, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013 ; 129 : 7-11(レベルⅢ) 【検】
- 10) Perri T, Korach J, Gotlieb WH, Beiner M, Meirow D, Friedman E, et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients : more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol*

- Cancer 2011 ; 21 : 72-8(レベルⅢ)【委】
- 11) Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European society of gynecological oncology task force for fertility preservation : clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2015 ; 25 : 1258-65(レベルⅢ)【検】
 - 12) Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. Cancer 2002 ; 94 : 2192-8(レベルⅢ)【旧】
 - 13) Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. Gynecol Oncol 2000 ; 79 : 129-32(レベルⅣ)【旧】
 - 14) Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. Fertil Steril 2003 ; 80 : 1315-24(レベルⅢ)【旧】

CQ 34

妊孕性温存例に対して排卵誘発を行ってもよいか？

推奨

妊娠成立のために必要な排卵誘発を考慮する(グレードC1)。

目的

妊孕性温存例における排卵誘発の問題点と安全性について検討する。

解説

妊孕性温存療法後の不妊治療や排卵誘発が再発リスクに影響するかについては、まとまった報告や比較試験はない。

子宮体癌、特に若年者に多くみられるエストロゲンに依存して発症するタイプの類内膜癌では、未経産、肥満などととも、黄体ホルモンを併用しないエストロゲン投与がリスク因子である¹⁾。一般的な不妊症患者の多くは、薬物治療開始以前から内因性のホルモン分泌異常が既に存在することも多い。不妊症患者、特に無排卵患者では子宮体癌発症のリスクが増加するとの報告が多い²⁻⁷⁾一方で、十分なフォローアップ期間や大規模な検討では有意な増加を認めなかったとの報告もある^{8,9)}。不妊症患者に対してクロミフェンやhMG-hCG療法による排卵誘発を行った場合、血中エストロゲン値は正常排卵周期の約2~5倍¹⁰⁾と高値になり、子宮体癌の発症リスクを増大させる可能性が危惧される。

しかし、排卵誘発が子宮体癌発症を有意に増加させるとの報告はない^{3,6,8,11-15)}。クロミフェンやhMG-hCGにより排卵誘発を行った患者を平均26年フォローアップした検討では、子宮体癌発症のリスクは変わらないと報告されている¹⁵⁾。その一方で、多数例、長期間のコホート研究では、クロミフェン使用により、有意差はないものの子宮体癌発症が増加し、その影響はクロミフェンの用量や投与回数と比例したという報告⁷⁾もある。また、クロミフェンはヒト子宮体癌培養細胞の増殖を促進するとの報告もある¹⁶⁾。

妊孕性温存療法例は、背景に排卵障害を伴うことも多く、再発リスクを下げる目的からも積極的に不妊治療を行うべきとの意見もある¹⁷⁾。本邦で行われたMPAを用いた多施設共同第II相試験では、妊娠例11例中10例が不妊治療によるもので、7例がhMG-hCGによる排卵誘発例、さらにそのうち5例が体外受精-胚移植により妊娠に至っている¹⁸⁾。妊孕性温存療法後の妊娠例を解析したレビューでは、挙児希望があった451例中、生児が得られた例は、不妊治療が施行された142例では56例(39%)、不妊治療が行われなかった309例では46例(15%)であり、不妊治療施行例の妊娠率が有意に高率であった¹⁹⁾。また、MPA投与で完全

寛解が得られた子宮内膜異型増殖症および子宮体癌 36 例に対し不妊治療を行った国内の報告では、不妊治療の有無によって再発リスクに有意差は認められていない²⁰⁾。

妊孕性温存療法の主目的は生児を得ることであり、必要に応じて不妊治療や排卵誘発を行うべきであるが、少なくとも中長期的には、排卵誘発、特にクロミフェン使用により再発リスクが増加する可能性も念頭に置く必要がある。

【参考文献】

- 1) Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, et al. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 485-9(レベルⅢ) 【旧】
- 2) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 403-7(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 ; 125 : 780-90(レベルⅢ) 【旧】
- 4) Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 124-8(レベルⅢ) 【旧】
- 5) Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer : results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1317-25(レベルⅢ) 【旧】
- 6) Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 1038-42(レベルⅢ) 【旧】
- 7) Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005 ; 161 : 607-15(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers : results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 853-9(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008 ; 168 : 49-57(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Fishel S, Jackson P. Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we playing it safe? *BMJ* 1989 ; 299 : 309-11(レベルⅢ) 【旧】
- 11) Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 1999 ; 354 : 1586-90(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Benschushan A, Paltiel O, Brzezinski A, Tanos V, Barchana M, Shoshani O, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer : a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 98 : 53-7(レベルⅢ) 【旧】
- 13) Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow JS, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2209-13(レベルⅢ) 【旧】
- 14) Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 324-7(レベルⅢ) 【旧】
- 15) Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk : results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 2813-21(レベルⅢ) 【検】
- 16) Jordan VC, Gottardis MM, Satyaswaroop PG. Tamoxifen-stimulated growth of human endometrial carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1991 ; 622 : 439-46(レベルⅢ) 【旧】
- 17) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1070-5(レベルⅢ) 【旧】

- 18) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-803(レベルⅢ) 【旧】
- 19) Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia : a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 266. e1-12(レベルⅡ) 【委】
- 20) Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 : 288-93(レベルⅢ) 【検】